

Таким образом, при диагностировании эритродермических вариантов ЗЛК исследование различных цитологических характеристик лимфоцитов крови имеет не менее важное значение, чем морфологические и иммунофенотипические данные пораженной кожи.

При проведении дифференциального диагноза ЗЛК и заболеваний из группы «псевдолимфом», наряду с гистологическими данными, решающее значение имеет определение моно- или поликлональности пролиферирующих клеток, что возможно определить только молекулярно-генетическими методами, в частности, используя ПЦР-диагностику [3].

Таким образом, в руках онкодерматологов и патологов в настоящее время имеются современные лабораторные методы обследования больных, которые могут применяться в диагностике ЗЛК. Наиболее достоверно диагноз устанавливается при анализе клинико-морфологических данных и адекватных для каждого клинического случая дополнительных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кохан М.М. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: клинические и иммунологические аспекты диагностики, стадийного течения и терапия / Автореф. дис....докт. мед. наук. – Челябинск, 2002.
2. Лезвинская Е.М. Цитологическая диагностика злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермий / Автореф. дис....докт. мед. наук. – М., 1998.
3. Олисова О.Ю., Савельева С.В., Ситникова Е.А. и др. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 1999. – № 3. – С. 32 – 35.
4. Персина И.С. Клиническая морфология злокачественных лимфом кожи / Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 1989.
5. Родионов А.Н. Эритродермические лимфомы / Автореф. дис....докт. мед. наук. – М., 1986.
6. Burg G. Atlas of cancer of the skin – New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 2000.
7. Willemze R., Mejer Ch. // Sem. Cut. Med. Surg. – 2000. – V.19, No.2. – P.71-77.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА: КЛИНИЧЕСКОЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Махнева, Л.В. Белецкая

*МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, НИИ трансплантологии
и искусственных органов*

Паранеопластическая пузырчатка – редкий приобретенный аутоиммунный буллезный дерматоз, протекающий на фоне неоплазии, с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и кожи. Патогенетическая роль принадлежит аутоантителам класса IgG, направленным к белкам десмосомального аппарата и другим молекулам адгезии. По данным ряда авторов [1, 4, 9, 13], антигенами-мишенями являются полипептиды, относящиеся к семейству кадгеринов (десмоглеин 1 и десмоглеин 3 – антигены-мишени листовидной и вульгарной пузырчатки, соответственно) и плакинов (десмоплакин I, десмоплакин II,

энвоплакин, периплакин и антиген буллезного пемфигоида). Считается, что такая комбинация аутоантигенов является характерной для паранеопластической пузырчатки. Антигенами-мишенями могут быть также полудесмосомы I / плектин и слабоидентифицированный протеин 170-kDa [5, 9].

Методом непрямой иммунофлюоресценции установлено, что аутоантитела больных паранеопластической пузырчаткой специфичны для антигенов многих видов эпителия. Они связываются не только с антигенами межклеточного вещества эпидермиса человека и мыши, пищевода кролика и обезьяны (как у больных истинной пузырчаткой), но также и с антигенами эпителия мочевого пузыря, тонкой и толстой кишки, верхних дыхательных путей и паренхиматозных тканей, в которых присутствуют десмосомы, – такими как ткани печени, почек, гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры [2, 6, 7]. Гистологическая картина при данной патологии вариабельна и чаще представлена супрабазальным акантолизом, вакуолизацией клеток базального слоя, присутствием дискератоза и воспалительным инфильтратом в дерме [8]. С помощью иммуногистохимического анализа связанные с тканями иммуноглобулины и начальные компоненты комплемента обнаруживают в межклеточной склеивающей субстанции (МСС) и зоне базальной мембраны эпителия [2, 7, 13].

Большинство случаев паранеопластической пузырчатки ассоциируется с лимфопролиферативными неоплазиями и тимомой, но также с саркомой, карциномой и другими формами опухолей таких органов, как легкое, толстая кишка, поджелудочная железа, шейка матки [1, 9]. Наблюдали паранеопластический пемфигус и после трансплантации костного мозга [6]. Описаны случаи возникновения болезни в течение или вскоре после химиотерапевтического лечения по поводу злокачественных новообразований [10]. Предполагают, что при лимфопролиферативных процессах, вовлечении тимуса и лимфоузлов опухоль может сама секретировать аутоантитела, способствуя началу заболевания. Эти данные позволили высказать мысль об идентичности специфических аутоантител при аутоиммунных буллезных заболеваниях разной природы [10]. Развитие данной болезни объясняют также распространением эпитопа – антигенов тканей, в которых хроническое воспаление в зоне дермо-эпидермального соединения приводит к появлению новых антигенов, запускающих гуморальный ответ [9].

Паранеопластическая пузырчатка характеризуется выраженным полиморфизмом высыпаний и может напоминать многоформную экссудативную эритему (синдром Стивенса – Джонсона), истинную пузырчатку, буллезный пемфигоид, красный плоский лишай, реакцию «трансплантат против хозяина» или токсический эпидермальный некролиз [2, 3, 9, 10]. Описаны случаи тяжелого язвенного стоматита, гингивита, эзофагита, трахеобронхита, конъюнктивита и поражения половых органов [9, 10, 12]. Разнообразие клинических поражений является типичным для паранеопластической пузырчатки [9].

Смертность при современных методах лечения паранеопластической пузырчатки составляет 75-80%. Летальный исход наступает в результате прогрессирования поражений слизистых верхних дыхательных путей, приводящих к дыхательной недостаточности [6, 11].

Мы наблюдали 8 больных буллезным дерматозом, для постановки и уточнения диагноза которого потребовалось выяснение характера иммунопатологического процесса с применением методов меченых антител. Среди пациентов было 5 женщин и трое мужчин в возрасте от 44 до 85 лет. Длительность заболевания составляла 1,5 месяца с момента появления первых признаков буллезного дерматоза. В 4 наблюдениях первой в патологический процесс была вовлечена слизистая оболочка полости рта, имитируя многоформную экссудативную эритему, язвенный гингивит, стоматит с последующим присоединением всего кожного покрова. У остальных 4 больных в патологический процесс был вовлечен только кожный покров, с имитацией дерматита Дюринга, буллезного пемфигоида, себорейного дерматита. При этом в одном наблюдении позже в патологический процесс была вовлечена слизистая оболочка полости рта, конъюнктивы, с имитацией токсидермии (синдром Лайелла). У 2 пациентов высыпания возникли на фоне проводимой полихимиотерапии по поводу метастазирующей меланомы и плоскоклеточного рака легкого IV ст. с метастазами в лимфоузлы средостения. У 6 других пациентов в процессе обследования впервые обнаружены рак мочевого пузыря III ст., ангиолипома почки, рак шейки матки, цистаденокарцинома поджелудочной железы с метастазами в лимфоузлы и нейрофиброма с неоплазией подкожной клетчатки правой паховой области.

Для уточнения диагноза были проведены цитологическое, патоморфологическое, иммунологическое и иммуноморфологическое исследования. При цитологическом исследовании содержимого пузыря или мазков-отпечатков со дна эрозий практически во всех случаях обнаружены акантолитические клетки, за исключением больных плоскоклеточным раком легкого и меланомой. При патоморфологическом исследовании биоптатов кожи с очага поражения и клинически интактного участка выявлена типичная гистологическая картина вульгарной пузырчатки: наличие акантолиза с формированием внутриэпидермального пузыря.

С целью выявления циркулирующих аутоантител в сыворотке крови больных применяли метод непрямой иммунофлюоресценции. В качестве субстрата использовали криостатные срезы тканей кожи человека, пищевода кролика, тимуса ребенка, сердца быка и печени крысы. Выявлена мозаика антител, реагирующих с антигенами МСС многослойного плоского эпителия, тельца Гассаля, миодных клеток, тимоцитов, изотропных дисков мускулатуры и ядер клеточных элементов в разведении 1:10 – 1:320.

Для выявления фиксированных иммуноглобулинов и ранних компонентов комплемента в тканях клинически непораженной кожи или слизистой оболочки полости рта больных использовали иммуногистохимию.

ческий метод. В большинстве случаев выявлена фиксация IgG в МСС многослойного плоского эпителия в виде линейных и гранулярных отложений по десмосомам, а также обильное количество материала IgG+ в дерме с явлением его секвестрации на поверхность эпителия. Наличие материала на поверхности эпидермиса свидетельствует о сохранении выделительной функции кожи. В некоторых случаях в верхних отделах дермы обнаружены гиалиновые тельца, содержащие IgA и IgM, и фиксация фибрина в стенках сосудов. Фиксации IgA, IgM и ранних компонентов комплемента в эпидермисе не выявлено, за исключением случаев рака легкого и метастазирующей меланомы. Так, при раке легкого выявлена фиксация IgA, IgM и C3-компонента комплемента в зоне базальной мембраны, в МСС эпидермиса и на поверхности кожи. При метастазирующей меланоме выявлена линейная фиксация C4d- и C3-компонентов комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса и гранулярные отложения, содержащие C4d-, C4-компоненты комплемента в МСС эпидермиса.

С целью выяснения состояния базальной мембраны, клеточных элементов базального и дифференцированных слоев эпидермиса, а также сосудов дермы в реакции непрямой иммунофлюоресценции использовали моноклональные антитела (МкАТ) серии М6, относящиеся к антителам против одного из антигенов lamina densa, поликлональные антитела против коллагена IV типа, МкАТ серии А6/2 к цитокератинам базально-клеточного слоя (К5) и серии В4/2 к антигенам клеток дифференцированных слоев эпидермиса и МкАТ серии ИКО-53 и серии ИКО-1 к антигенам HLA I и II классов, соответственно.

При обработке МкАТ серии М6 срезов кожи отмечено резкое ослабление реакции в зоне базальной мембраны эпидермиса вплоть до отсутствия экспрессии эпитопа этого белка. При обработке криостатных срезов кожи больных против коллагена IV типа местами выявлено разрыхление базальной мембраны эпидермиса с ослаблением или отсутствием иммунофлюоресцентного свечения в зоне базальной мембраны эпидермиса и проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов. При этом коллаген, послуживший контролем, полностью сохранялся в мембране сосудов верхних отделов дермы.

При обработке МкАТ серии А6/2- (К5) и В4/2-срезов кожи больных выявлена картина дефекта синтеза цитокератина как низкодифференцированного (К5), так и дифференцированных слоев эпидермиса. Она выражалась в одновременном появлении участков резкого истощения экспрессии данных цитокератинов (экспрессия только в местах соединения полудесмосом кератиноцитов с базальной мембраной) и полного их отсутствия.

С помощью МкАТ серии ИКО-53 выявлено нарушение экспрессии антигенов HLA I класса: наряду с сохранившейся экспрессией на поверхности кератиноцитов зернистого слоя наблюдались участки угнетения экспрессии на поверхности клеток базального и шиповатого слоев вплоть до полного подавления иммуногистохимической реакции,

а также участки разрыхления поверхности кератиноцитов всех слоев эпидермиса. При выявлении с помощью МкАТ серии ИКО-1 экспрессии антигенов HLA II класса отмечено полное подавление экспрессии HLA-DR на эндотелиальных клетках сосудов и клетках Лангерганса.

На основании комплексного обследования с использованием методов меченых антител удалось установить у больных диагноз паранеопластической пузырчатки и выбрать адекватную терапию: шести больным назначена глюкокортикостероидная терапия в максимальной дозе преднизолона (до 100 мг) per os с постепенным снижением дозы до поддерживающей. В 5 наблюдениях проводимая терапия дала положительный клинический эффект (исчезновение зуда, отсутствие свежих высыпаний и наличие активной эпителизации эрозий на слизистых оболочках и коже). Лишь у одного больного, у которого диагностирована нейрофиброма с неопластическим процессом в подкожной клетчатке правой паховой области, наступил летальный исход в результате нарастающей дыхательной недостаточности и септикопиемии с гнойным процессом в легких, миокарде и почках. В двух случаях из 8 решено было воздержаться от приема иммуносупрессивных препаратов в связи с положительной динамикой от дезинтоксикационной и десенсибилизирующей терапии. Пациенты были выписаны под наблюдение дерматолога и онколога по месту жительства.

Исследование на молекулярно-биологическом уровне с использованием методов меченых антител продемонстрировало участие в возникновении паранеопластической пузырчатки широкого спектра аутоантител, направленных не только к антигенам межклеточной субстанции многослойного эпителия и к антигенам тел Гассалья тимуса, но и миоидных клеток, тимоцитов, изотропных дисков и ядер клеточных элементов. Присутствие аутоантител, направленных к антигенам разных структур тканей, объясняет не только стремительное развитие болезни с вовлечением в процесс жизненно важных органов, но и разнообразие клинических проявлений у пациентов, и позволяет предположить существование различных клинических форм паранеопластической пузырчатки. Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи таких больных позволило выявить факт вовлечения в общий процесс не только десмосомального аппарата, но и антигенов базальной мембраны (lamina densa, коллаген IV типа), цитокератинов низкодифференцированного и дифференцированных слоев многослойного плоского эпителия, антигенов гистосовместимости (HLA) I и II классов.

Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что антигены кератиноцитов, основного вещества базальной мембраны, коллаген IV типа и антигены системы HLA могут играть роль антигенов-мишеней для аутоантител. Дальнейшее изучение паранеопластической пузырчатки на молекулярно-биологическом уровне будет способствовать не только пониманию механизмов развития болезни и вариативности клинических проявлений, но и разработке дополнительных диагностических маркеров, а также выбору адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anhalt G.J., Aris-Abdo L., Bonitz P. et al. // J. Invest. Dermatol. – 1992. – V. 98. – P. 580.
2. Anhalt G.J., Kim S., Stanley J.R. et al. // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323. – P. 1729-1735.
3. Bowen G.M., Peters N.T., Fivenson D.P. et al. // Arch. Dermatol. – 2000. – V. 136. – P. 652-656.
4. Chorzelski T.P., Hashimoto T., Nishikawa T. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – V. 31, No. 2, Pt. 2. – P.351-355.
5. Chorzelski T.P., Hashimoto T., Korman N.J. et al. // Eur. J. Dermatol. – 1995. – V.5, No.1. – P.31-35.
6. Fullerton S.H., Woodley D.T., Smoller B.R. et al. // JAMA. – 1992. V.267, No.11. – P.1500-1502.
7. Helou J., Allbritton J., Anhalt G.J. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. V.32, No.3. – P.441-447.
8. Horn T.D., Anhalt G.J. // Arch. Dermatol. – 1992. V.128. – P.1091-1095.
9. Lane J.E., Woody C., Davis L.S. et al. // Pediatrics. – 2004. – V.114. No.4. – P.e513-e516.
10. Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D. et al. // Arch. Dermatol. – 2001. – V.137. – P.193-206.
11. Perniciaro C., Kuechle M.K., Colon-Otero G. et al. // Mayo. Clin. Proc. – 1994. – V.69, No.9. – P.851-855.
12. Tilakaratne W., Dissanayake M. // Oral Dis. – 2005. – V.11, No.5. – P.326-329.
13. Vaillant L. // Ann. Dermatol. Venereol. – 1991. V.118. – P. 443-446.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САРКОМЫ КАПОШИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО И ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ТИПОВ

А.В. Молочков, М.Г. Карташова
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

В гистологической классификации опухолей мягких тканей (ВОЗ, Женева, 1994) саркома Капоши (СК) включена в раздел злокачественных эндотелиальных опухолей кровеносных и лимфатических сосудов [12]. Новые данные о механизмах патогенеза СК, об изменениях фенотипа и морфологии эндотелиальных клеток при их активации позволили сделать вывод об эндотелиальной природе веретенообразных клеток опухоли, о чем свидетельствует их иммунореактивность к антигену CD34 – весьма специфичному маркеру эндотелия, участвующему в опухолевом ангиогенезе [10].

В настоящее время СК, в основном, встречается у больных СПИДом, однако и в общей популяции частота этой опухоли неуклонно возрастает. Помимо идиопатической СК, которой болеют преимущественно мужчины пожилого возраста, стала более частой иммуносупрессивная форма заболевания, обусловленная использованием иммунодепрессантов, которые применяются для предотвращения синдрома отторжения при трансплантации внутренних органов, прежде всего, почек, а также в качестве лекарственных препаратов, обладающих побочным иммуносупрессивным действием – цитостатиков, стероидных гормо-